

« **Bonnes pratiques en cas d'urgence** »

## :: Microangiopathies thrombotiques

### Pathologies regroupées sous le terme de MAT (microangiopathies thrombotiques)

- **Purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTT)**

Synonyme : syndrome d'Upshaw-Schulman

- **Purpura thrombotique thrombocytopénique acquis auto-immun (PTTi)**

Synonyme : syndrome de Moschcowitz

- **Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)**

Synonyme : syndrome hémolytique et urémique lié au complément

- **Syndrome hémolytique et urémique lié à une shigatoxine (SHU STEC+)**

- **MAT secondaires** (post-chimiothérapie, liée à un médicament, post-greffe de cellules hématopoïétiques, paranéoplasiques, associées à une maladie systémique auto-immune, en contexte de grossesse)

### Définition

Le terme de **microangiopathie thrombotique (MAT)** définit un syndrome regroupant différentes pathologies caractérisées par l'association :

- d'une **anémie hémolytique mécanique** (c'est-à-dire associée à des schizocytes ou fragments de globule rouge) ;
- d'une **thrombopénie périphérique** ;
- et de **défaillances d'organe** de sévérité variable.

Les MAT représentent une urgence diagnostique et thérapeutique.

Parmi ces pathologies, on distingue :

- **Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)**, forme grave de MAT caractérisée par une thrombopénie profonde et une souffrance d'un ou de plusieurs organes (cerveau et cœur en particulier), en rapport avec la formation de thrombi dans les vaisseaux de la microcirculation.

Le PTT est une maladie rare, qui résulte d'un déficit sévère en ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin-1 motifs, 13rd member*), enzyme intervenant dans la régulation de la taille des multimères plasmatiques de facteur Willebrand (FW).

Ce déficit peut être congénital (en rapport avec des mutations bialléliques du gène d'ADAMTS13) ou auto-immun (lié à des anticorps anti-ADAMTS13).

Le PTT congénital se transmet de manière autosomique récessive.

Le diagnostic de PTT repose sur la mise en évidence d'un déficit sévère (activité enzymatique < 10 %) en ADAMTS13, chez un patient ayant un syndrome de MAT. L'étude du mécanisme du déficit sévère (identification d'anticorps anti-ADAMTS13 ou de variants sur les 2 allèles du gène d'ADAMTS13) permettra de définir le type de PTT.

L'exploration d'ADAMTS13 repose sur des tests de référence ou des kits commerciaux.

Les prélèvements plasmatiques de l'activité d'ADAMTS13 et des anticorps anti-ADAMTS13 sont effectués au diagnostic (avant le début des échanges plasmatiques). Le résultat de l'activité d'ADAMTS13 est rétrospectif au diagnostic clinique d'une poussée de PTT.

Un délai dans le rendu de l'activité ADAMTS13 reste encore la règle, ce qui a poussé à développer des scores cliniques prédictifs d'un déficit sévère en ADAMTS13 à partir de la biologie standard : le French score, et plus récemment le PLASMIC score. Ces scores se basent sur l'existence d'une thrombopénie profonde (< 30 x 10<sup>9</sup>/l) et d'une atteinte rénale absente ou modérée (créatinine sérique < 200 µmol/l) chez des patients ayant un syndrome de MAT sans contexte associé (cancer, chimiothérapie, grossesse, sepsis, greffe ou coagulation intravasculaire disséminée).

L'étude de l'activité d'ADAMTS13 doit être systématiquement réalisée pour tout syndrome de MAT de l'enfant, afin de ne pas méconnaître un PTT congénital, dont la réponse à la plasmathérapie est excellente.

Par ailleurs, il faut savoir évoquer le diagnostic de PTT chez des enfants ayant apparemment un tableau de purpura thrombopénique idiopathique ou de syndrome d'Evans ne répondant pas aux thérapeutiques classiques. En effet, certains de ces enfants peuvent avoir un authentique PTT, et la mise en évidence d'une activité d'ADAMTS13 indétectable permet alors de redresser le diagnostic.

- **Le syndrome hémolytique et urémique (SHU)**, où l'atteinte rénale est prédominante.

Deux types de SHU sont identifiés en fonction des mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

- **Le SHU post-infectieux** associé à une bactérie *Escherichia coli* sécrétrice de shigatoxine (**SHU STEC+**, anciennement SHU typique) est le plus fréquent (90 % des cas), et résulte de la toxicité directe de la toxine bactérienne sur l'endothélium rénal.

D'autres SHU post-infectieux plus rares sont associés avec des infections à pneumocoque ou le virus H1N1.

- Plus rarement, le SHU n'est pas associé à une bactérie spécifique, et est désigné sous le terme de **SHU atypique** (ou lié au complément). Dans près de 70 % des cas, il existe des anomalies de la voie alterne et commune du complément associées à une perte de sa régulation.

- **Une forme exceptionnelle de SHU associée à des anomalies du métabolisme de la vitamine B12** survient chez de très jeunes enfants atteints d'acidémie méthylmalonique. Le diagnostic de certitude se fait en recherchant des mutations du gène *MMACHC* (methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein).

Une autre forme de SHU chez le nouveau-né résulte de mutations sur le gène codant pour la protéine Diacyl glycérol kinase epsilon (DGKE).

- **D'autres formes de MAT**, dont la présentation clinique peut être proche du SHU atypique, compliquent différentes situations comme une infection par le VIH, une maladie auto-immune systémique, un cancer ou une chimiothérapie, ou un contexte de greffe.

Le PTT (congénital ou auto-immun) comme le SHU atypique peuvent être déclenchés par une grossesse, un épisode infectieux, ou un traumatisme tissulaire (acte chirurgical).

## Traitements

### - PTT congénital :

Le traitement repose sur des perfusions de plasma avec un rythme et des volumes suffisants pour prévenir la thrombopénie et l'anémie hémolytique. Le traitement doit être poursuivi à vie, en vérifiant régulièrement l'absence de complications viscérales infracliniques.

### - PTT auto-immun :

Le traitement, en urgence, comporte des échanges plasmatiques (EP), associés à un nanocorps inhibant l'interaction entre les plaquettes et le facteur Willebrand (FW) (le caplacizumab), et un traitement immunosuppresseur par corticoïdes et immunomodulation anti-lymphocytes B (rituximab).

Les EP permettent l'apport de volumes importants de plasma (et donc d'ADAMTS13).

Avec ce schéma thérapeutique, l'évolution est favorable dans quasiment tous les cas, avec une possibilité de sevrage des EP en quelques jours.

Une anticoagulation prophylactique est proposée dès que le chiffre de plaquettes dépasse 50 g/l. Une intensification thérapeutique utilisant des EP biquotidiens, des bolus de cyclophosphamide ou de la vincristine ne sont utilisés que dans les cas exceptionnels de résistance au traitement précédent.

Chez les patients ayant guéri d'un PTT auto-immun, une surveillance trimestrielle de l'activité ADAMTS13 est nécessaire le plus souvent à vie, afin d'identifier la récurrence d'un déficit sévère en ADAMTS13, qui précède la rechute clinique.

Chez ces malades, un traitement préemptif par rituximab est proposé afin de normaliser l'activité ADAMTS13.

## Pour en savoir plus

- ▶ **Orphanet**
  - [Fiche Maladie : Purpura thrombotique thrombocytopénique](#)
- ▶ **PNDS** en cours de rédaction (disponible début 2022)
- ▶ [Centre de référence : CNR-MAT](#)

## Sommaire

<a href="#"><u>Fiche de régulation pour le SAMU</u></a>	<a href="#"><u>Fiche pour les urgences hospitalières</u></a>
<a href="#"><u>Synonymes</u></a>	<a href="#"><u>Problématiques en urgence</u></a>
<a href="#"><u>Mécanismes</u></a>	<a href="#"><u>Recommandations en urgence</u></a>
<a href="#"><u>Risques particuliers en urgence</u></a>	<a href="#"><u>Orientation</u></a>
<a href="#"><u>Traitements fréquemment prescrits au long cours</u></a>	<a href="#"><u>Précautions médicamenteuses</u></a>
<a href="#"><u>Pièges</u></a>	<a href="#"><u>Précautions anesthésiques</u></a>
<a href="#"><u>Particularités de la prise en charge médicale préhospitalière</u></a>	<a href="#"><u>Mesures préventives</u></a>
<a href="#"><u>En savoir plus</u></a>	<a href="#"><u>Mesures complémentaires en hospitalisation</u></a>
	<a href="#"><u>Don d'organes</u></a>
	<a href="#"><u>Numéros en cas d'urgence</u></a>
	<a href="#"><u>Ressources documentaires</u></a>

# Fiche de régulation pour le SAMU

## Synonymes

Principaux autres noms habituellement utilisés :

MAT (microangiopathie thrombotique) ; purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) ou autoimmun (PTTi) ; syndrome hémolytique et urémique atypique lié au complément (SHUa) ou à une shigatoxine (SHU STEC+); déficit congénital en ADAMTS-13...

## Mécanismes

PTTi : maladie autoimmune responsable d'un déficit sévère en ADAMTS13, spontanément mortelle en l'absence d'un traitement rapide et adapté ;

PTTc : maladie génétique autosomique récessive provoquant un déficit sévère ADAMTS13 ;

SHUa : MAT avec atteinte rénale prédominante liée à une dérégulation de la cascade du complément ;

SHU STEC+ : MAT avec atteinte rénale prédominante liée à une toxicité d'une shigatoxine sur l'endothélium rénal ;

Les MAT représentent un syndrome regroupant différentes pathologies caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie périphérique et des défaillances d'organe de sévérité variable ;

Les signes cliniques et biologiques sont liés à la présence anormale, dans la microcirculation sanguine, de microthrombi riches en plaquettes et en facteur Willebrand (PTT) ou fibrine (SHU).

## Risques particuliers en urgence

Syndrome hémorragique (purpura, ecchymoses, saignements...)

Surtout, thromboses dans les vaisseaux de la microcirculation responsables de défaillances d'organes :

- Troubles neurologiques
- Douleurs abdominales
- Troubles cardiaques
- Insuffisance rénale

## Traitements fréquemment prescrits au long cours

Plasmathérapie

Immunomodulateurs, anti-compléments...

## Pièges

Les signes cliniques ne sont pas spécifiques

## Particularités de la prise en charge médicale préhospitalière

Prise en charge symptomatique selon le niveau de gravité.

## En savoir plus

Fiches Orphanet urgences : [www.orphanet-urgences.fr](http://www.orphanet-urgences.fr)

[Centre national de référence des Microangiopathies thrombotiques \(CNR-MAT\)](#) :

DMU Hématologie - Groupe hospitalier Est - Hôpital Saint-Antoine - Paris

Tél. : 01 49 28 26 21/26 20/32 05

Autres sites internet utiles : [Marih](#)

# Fiche pour les urgences hospitalières

## Problématiques en urgence

### PTT

Le PTT se caractérise par une atteinte viscérale (cérébrale, cardiaque, digestive...), une anémie hémolytique mécanique et une thrombopénie périphérique profonde (classiquement, plaquettes inférieures à  $30 \times 10^9/l$ ).

Cependant, il est impératif d'évoquer le diagnostic de PTT devant une bicytopénie (anémie et thrombopénie), sans défaillance d'organe apparente, mais pour laquelle l'anémie hémolytique est mécanique (associée à des schizocytes).

Le diagnostic de cytopénies auto-immunes ne devra être retenu qu'en cas d'absence répétée de schizocytes, d'absence d'atteinte d'organe, et idéalement si l'activité ADAMTS13 est détectable ( $> 15-20\%$ ).

### SHU

L'insuffisance rénale sévère, associée à un syndrome de MAT (anémie hémolytique mécanique et thrombopénie périphérique) est très évocatrice du diagnostic.

Parfois, en cas de doute diagnostique, la biopsie rénale est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

Enfin, l'étude de l'activité ADAMTS13 permettra de mettre en évidence une activité enzymatique détectable ( $> 15-20\%$ ).

### Distinction PTT - SHU en urgence

Il est important de pouvoir rapidement distinguer un PTT et un SHU, puisque ces deux pathologies relèvent de thérapies ciblées spécifiques très différentes.

En l'absence d'activité ADAMTS13 disponible en urgence (ce qui est encore le cas pour une majorité de centres en France et dans le monde), la distinction entre un PTT et un SHU en urgence peut être difficile, compte tenu du fait que les deux types de pathologies partagent le même type de manifestations cliniques (cytopénies, défaillances d'organes).

Cependant, des scores cliniques fondés sur la biologie standard et prenant en compte la profondeur de la thrombopénie et la sévérité de l'atteinte rénale permettent le plus souvent de prédire l'existence d'un déficit sévère en ADAMTS13.

**Ainsi, une thrombopénie inférieure à 30 g/l et une insuffisance rénale modérée (créatinine sérique  $< 200 \mu\text{mol/l}$ ) chez un patient ayant un syndrome de MAT s'associent à un déficit sévère en ADAMTS13 dans plus de 85 % des cas.**

Ce score (French score) s'applique aux patients n'ayant pas de MAT associée à un cancer, une chimiothérapie, ou une greffe, puisque, dans ces cas précis, l'activité ADAMTS13 est classiquement  $> 15-20\%$ .

La distinction entre un PTT et un SHU en utilisant les scores cliniques nécessite de l'expérience, et il est recommandé de demander l'avis du centre de référence.



## PTT

### ► Situation d'urgence 1 : atteinte hématologique

Les cytopénies peuvent se traduire par un syndrome hémorragique avec purpura, ecchymoses, hématomes, ou par un saignement viscéral (hémorragie cérébro-méningée) et un syndrome anémique.

La forme hématologique pure du PTT (sans défaillance d'organe) doit être connue, car elle peut s'observer dans près de 40 % des cas. Il est alors important de faire le diagnostic, et de ne pas confondre un PTT purement hématologique avec des cytopénies auto-immunes ; cette situation aboutirait à un retard de prise en charge potentiellement lourd de conséquences au plan pronostique.

### ► Situation d'urgence 2 : atteintes neurologiques

Elles s'observent dans plus de 50 % des cas.

Elles sont caractérisées par une apparition brutale et fugace (elle peut atteindre différents territoires de manière intermittente, à quelques heures d'intervalle).

Les atteintes neurologiques peuvent se manifester par un tableau de confusion avec obnubilation, des céphalées, et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. Un déficit sensitif ou moteur systématisé, une dysarthrie, ou une aphasie, parfois transitoirement résolutifs, peuvent être observés. Les réflexes ostéo-tendineux sont souvent vifs.

Près de 20 % des patients peuvent présenter une crise convulsive, voire un état de mal épileptique.

Chez le sujet âgé, le tableau neurologique peut être moins typique, et se caractérise plus souvent par un délire, une confusion et une épilepsie, pouvant aboutir à un retard diagnostique.

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) peut retrouver des images évocatrices d'ischémie. Les séquences FLAIR (fluid-attenuated inversion-recovery) sont particulièrement adaptées pour rechercher ce type de lésion.

### ► Situation d'urgence 3 : autres atteintes d'organe (digestive, rénale, oculaire...)

L'atteinte digestive se caractérise par des douleurs abdominales, des vomissements et de la diarrhée, liés à une ischémie digestive ou à une pancréatite aiguë.

Une insuffisance rénale, typiquement modérée (créatinine sérique < 200 µmol/l), est retrouvée dans plus de 50 % des cas. L'atteinte rénale peut se résumer à une protéinurie modérée ou à une hématurie qui régresse dès les premiers jours de traitement.

Plus rarement, des atteintes oculaires, comme des décollements de rétine, ont été décrites.

► **Situation d'urgence 4 : atteinte cardiaque**

Elle peut se manifester par un infarctus du myocarde, des troubles du rythme, une insuffisance cardiaque congestive, un choc cardiogénique ou une mort subite.

Une élévation de la troponine plasmatique a été observée chez 60 % des patients.

Une élévation de la troponine cardiaque supérieure à 0,25 µg/l est associée à un risque de dysfonction ventriculaire séquellaire, de maladie réfractaire au traitement standard et de mortalité accrue.

# SHU

## ► Situation d'urgence 1 : atteinte hématologique

La thrombopénie, moins profonde que dans le PTT, se complique plus rarement d'un syndrome hémorragique.

Dans 30 % des cas, un SHU atypique peut même s'associer à un taux de plaquettes normal.

L'anémie est profonde, peut être symptomatique et nécessiter des transfusions érythrocytaires.

## ► Situation d'urgence 2 : atteinte rénale

L'insuffisance rénale organique est le plus souvent sévère, volontiers oligo-anurique, et nécessite des séances d'épuration extrarénale.

Une hypertension artérielle, parfois sévère, est classique et peut nécessiter une association de plusieurs antihypertenseurs pour être contrôlée.

La présence d'une diarrhée n'élimine pas le diagnostic de SHU atypique, puisqu'il peut y avoir une MAT digestive, avec signes confondants avec un SHU STEC+ (Escherichia coli produisant une shigatoxine).

Le contexte épidémique, la présence d'antécédents familiaux de SHU, et la détection de shigatoxine dans les selles permet de distinguer le SHU STEC+ du SHU atypique.

## ► Situation d'urgence 3 : autres atteintes d'organe

La prévalence de l'atteinte cérébrale (convulsions, hémiparésies ou troubles de la conscience) est moins fréquente que dans le PTT. Elle peut être en rapport avec le développement de thromboses veineuses ou microvasculaires cérébrales, mais aussi avec l'hypertension artérielle sévère ou les désordres métaboliques.

Des atteintes d'autres viscères que les reins, le tube digestif ou le cerveau sont possibles : il s'agit principalement d'une atteinte cardiaque ou pancréatique.

Rarement, la maladie se manifeste par une atteinte multiviscérale qui peut être fatale.

## Cas particulier de la femme enceinte

Les PTT associés à la grossesse représentent 30 % des PTT chez les femmes en âge de procréer. Le PTT associé à la grossesse est très souvent la première manifestation de la pathologie (déséquilibre progressif durant la grossesse entre les taux de FW qui augmentent et ceux d'ADAMTS13 qui diminuent).

Le PTT survient surtout en seconde moitié de grossesse ou en post-partum, mais très rarement au premier trimestre.

Un premier épisode de PTT dans un contexte obstétrical est dû à une forme congénitale dans 24 % à 66 % des cas. Dans le PTT congénital, la première grossesse déclenche presque systématiquement un épisode de PTT, qui survient au troisième trimestre dans 75 % des cas.

Chez les patientes atteintes de PTT auto-immun dans un contexte obstétrical, la maladie survient à l'occasion de la première grossesse (82 % des cas), en deuxième partie de grossesse (70 % des cas). La survie globale sous traitement chez les patientes est de 80 % ; elle est de 60 % chez les fœtus.

La grossesse est un facteur déclenchant important de SHU atypique, puisque les SHU atypiques associés à une grossesse représentent 20 % de l'ensemble des SHU atypiques.

L'atteinte rénale est sévère, avec une nécessité de recourir à l'épuration extrarénale, et un risque d'insuffisance rénale terminale dans plus de deux tiers des cas à un mois. Le SHU atypique survient dans plus de 75 % des cas durant le post-partum. Une souffrance cérébrale est rare. La thrombopénie est modérée, avec dans 40 % des cas un taux de plaquettes > 100 g/l.

## Recommandations en urgence

### ► Recommandations générales

Ne pas méconnaître le diagnostic de PTT : risque de décès jusqu'à l'instauration du traitement

#### **Le traitement du PTT et du SHU (et des MAT en général) est toujours une urgence**

Dans le PTT, la fréquence des souffrances viscérales à la phase aiguë et leur évolution potentiellement grave doivent faire préférer une hospitalisation en unité de soins intensifs.

## Prise en charge globale en situation d'urgence

### Atteinte hématologique

#### 1. Mesures diagnostiques en urgence

##### ▪ Éléments du diagnostic

- Bicytopénie (anémie et thrombopénie) d'allure périphérique nécessitant la recherche de schizocytes ;
- Bicytopénie avec défaillances d'organes (cérébrale en particulier, douleurs digestives, atteinte cardiaque ou rénale modérée) qui doit faire évoquer un PTT jusqu'à preuve du contraire (dosage de l'activité ADAMTS13) ;
- En cas de doute diagnostique, un traitement en urgence par plasma et caplacizumab, devra se discuter en concertation avec un médecin expert dans la prise en charge du PTT. [Présentation du centre CNR-MAT.](#)

#### Dans le PTT comme dans le SHU

- L'anémie est profonde et régénérative (taux de réticulocytes  $\geq 120 \times 10^9/l$ ) ;
- Le frottis sanguin met en évidence des schizocytes, traduisant le caractère mécanique de l'hémolyse. La recherche de schizocytes doit être répétée, afin d'augmenter la sensibilité de l'examen, ceux-ci pouvant apparaître de manière retardée par rapport aux cytopénies ;
- Le test direct à l'antiglobuline est négatif ;
- L'hémolyse est caractérisée par des taux sériques de bilirubine libre et de LDH élevés (l'élévation du taux de LDH est également liée à la souffrance viscérale), et par un taux d'haptoglobine sérique bas ou indosable ;
- La thrombopénie périphérique est constante, et souvent  $< 30 \times 10^9/l$  ;
- L'hémostase est normale, hormis des D-dimères discrètement élevés ;
- Une polynucléose neutrophile est fréquente (en général  $< 20 \times 10^9/l$ ) ;
- Une exploration médullaire peut se révéler utile chez les sujets âgés ( $> 60$  ans en général) pour éliminer une composante centrale aux cytopénies (myélodysplasie en particulier), ou plus généralement lorsqu'il existe un doute sur le mécanisme de l'anémie.

## ▪ Évaluer la gravité

Le PTT et le SHU, comme toutes les MAT en général, sont à considérer comme graves d'emblée.

### • PTT

Les facteurs pronostiques sont :

- **L'âge, l'atteinte cérébrale, et un taux de LDH > 10 fois la valeur normale supérieure.**

A partir de ces trois paramètres, un score pronostique évaluant le risque de décès à 30 jours peut être calculé :

**Un âge ≤ 40 ans, une absence d'atteinte cérébrale et un taux de LDH < 10N est associé à un taux de décès de < 5 % ;**

**Un âge > 60 ans, une atteinte cérébrale sévère et un taux de LDH ≥ 10N s'associe à un risque de décès de 66 %.**

- **Taux de troponine élevé** au diagnostic (typiquement troponine Ic > 0,25 µg/l) : davantage de décès et de maladies réfractaires.

Cependant, ces facteurs pronostiques, identifiés avant l'utilisation systématique du rituximab et du caplacizumab, nécessitent d'être réévalués à la lumière des nouvelles stratégies thérapeutiques.

### • SHU STEC+

- Les complications neurologiques aiguës sont principalement associées à un risque d'évolution fatale (entre 10 et 20 %), suivie par les complications digestives et cardiaques dans la population adulte et pédiatrique.

- Une hyperleucocytose et un hémocrite élevés sont les facteurs prédictifs associés à un risque de mortalité pédiatrique augmentée.

### • SHUa de l'adulte

Une thrombopénie modérée ou absente, une hypertension artérielle, et une créatinine sérique > 300 µmol/l sont prédictifs d'une absence de réponse aux échanges plasmatiques (EP) et d'une insuffisance rénale séquellaire, incitant à débiter rapidement un traitement par éculizumab.

## ■ Explorations en urgence

- NFS plaquettes, frottis sanguin (schizocytes) ;
- Fonction rénale (créatinine sérique) ;
- Paramètres de l'hémolyse (bilirubine libre, haptoglobine, LDH) ;
- LDH (élévation du taux de LDH liée à la souffrance viscérale) ;
- Hémostase (TP et TCA, normaux) ;
- Test direct à l'antiglobuline (négatif) ;
- Complément C3 et C4 (C3 parfois abaissé et C4 normal dans le cadre du SHUa), CH50 ;
- Tests hépatiques ;
- Troponine, D-Dimères ;
- Foyer infectieux (hémocultures, culture des selles, ECBU...) ;
- Sérologie VIH.

## 2. Mesures thérapeutiques immédiates

### ■ Monitoring

- PA, FC, FR, température, conscience, signes neurologiques de localisation, syndrome hémorragique, SaO<sub>2</sub> ;
- ECG.

### ■ Mesures symptomatiques communes

**Les transfusions plaquettaires sont inutiles et contre-indiquées  
(sauf saignement grave),  
le mécanisme de la thrombopénie étant périphérique**

**De plus, elles risquent de majorer la formation de microthrombi dans le PTT**

- Transfusions de concentrés érythrocytaires ;
- Anticoagulation prophylactique quand les plaquettes  $\geq 50$  g/l ;
- A distance de l'urgence, traitement d'un éventuel facteur déclenchant (infection VIH en particulier).

### ■ Traitements spécifiques

#### ► PTT auto-immun

Quelle que soit la sévérité du tableau et le type d'atteinte d'organe, le traitement repose sur l'association : échanges plasmatiques (apport d'ADAMTS13), immunosuppresseurs (corticoïdes et rituximab) et caplacizumab (inhibition de l'interaction plaquettes-FW). Ces traitements ne seront, le plus souvent, pas initiés aux urgences, mais dans un service spécialisé.

- **Echanges plasmatiques (EP)** : ils permettent l'apport de volumes importants de plasma (et donc d'ADAMTS13) ;  
A poursuivre jusqu'à la normalisation stable du chiffre de plaquettes ( $> 150 \times 10^9/l$ ) ;  
Le volume de plasma échangé lors de chaque échange plasmatique correspond à une masse et demie de plasma, soit environ 60 ml/kg ;  
La réponse s'évalue sur la récupération des défaillances d'organe et la correction des cytopénies ;  
Les taux de réticulocytes et de LDH doivent être en cours de décroissance.

- **Corticothérapie** : 1 à 1,5 mg/kg/j, 3 semaines (IV puis per os).

- **Rituximab** : 4 perfusions de 375 mg/m<sup>2</sup> IV, période de 15 jours  
(schéma : J1-J4-J8-J15).

- **Caplacizumab** : 10 mg/j en IV avant le premier échange plasmatique ;  
puis par voie SC après chaque échange plasmatique ;  
Après le dernier EP, poursuivre jusqu'à ce que l'activité ADAMTS13 (surveillée toutes les semaines) atteigne au moins 20 %.

#### ► **PTT congénital**

Plasmathérapie, curative et préventive, à une fréquence guidée par la tolérance du fond chronique de la maladie ;  
Cependant, la valeur cible de l'activité ADAMTS13 reste débattue.

#### ► **SHU**

Le traitement symptomatique est systématique.

- Séances d'hémodialyse (ou de dialyse péritonéale en pédiatrie) si atteinte rénale sévère ;
- Objectif tensionnel : 120/60 mm Hg (HTA le plus souvent rénine-dépendante) ;  
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II, ou antagoniste de la rénine (en surveillant la kaliémie), souvent associés aux inhibiteurs calciques ;
- Soutien nutritionnel indispensable (hypercatabolisme), et supplémentation en vitamines et fer (correction de l'anémie).

#### ► **SHU atypique**

- Eculizumab (anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément).  
Traitement d'attaque : 900 mg/semaine x 4 (perfusion intraveineuse de 25 à 45 min) ;  
Puis traitement d'entretien : 1 200 mg/15 j au long cours ;
- Risque d'infection grave à méningocoque : vaccination (Menveo et Bexsero) obligatoire ;
- Antibiotrophylaxie par pénicilline obligatoire en France.

#### ► **SHU STEC+**

L'efficacité des échanges plasmatiques et de l'écilizumab n'a pas été formellement démontrée, même si ces stratégies sont souvent proposées dans les formes avec atteinte multiviscérale (cérébrale et/ou cardiaque).



Antibiothérapie bactériostatique par azithromycine (pourrait limiter l'évolution vers une forme grave de la maladie).

## Orientation

### ▶ Transport du domicile vers le service d'accueil des urgences

#### ▪ Où transporter ?

- La régulation préhospitalière (Samu, Centre 15) est parfois nécessaire et permet d'orienter la destination hospitalière selon la gravité et/ou la pathologie : le PTT nécessite classiquement une prise en charge initiale en unité de soins intensifs/réanimation, alors que le SHU va nécessiter une prise en charge en unité de soins intensifs néphrologiques.
- Le patient sera si possible adressé dans l'établissement de sa région comportant le centre de compétences ou constitutif, par admission directe après accord préalable entre praticiens.
- Pour les urgences potentiellement vitales, l'orientation vers le centre hospitalier de proximité est possible lorsque celui-ci dispose d'un service de réanimation et des compétences et plateaux techniques nécessaires.
- Contacter un médecin expert senior du centre de compétences/constitutif régional qui a la connaissance de ces structures peut aider à la régulation.

#### ▪ Comment transporter ?

- En ambulance non médicalisée ou un vecteur médicalisé (SMUR) terrestre ou hélicoptère selon la gravité.

#### ▪ Quand transporter ?

- Immédiatement si urgence vitale ou fonctionnelle.

### ▶ Orientation au décours des urgences hospitalières

#### ▪ Où transporter ?

- Médecine intensive / réanimation.

#### ▪ Comment transporter ?

- En ambulance non médicalisée ou vecteur médicalisé (SMUR) selon la gravité ;
- Au sein de la structure hospitalière : transfert simple, paramédicalisé ou médicalisé.

## ▪ Quand transporter ?

- Une fois la situation clinique stabilisée ;
- Le patient ne doit pas quitter une structure d'urgence sans un avis au moins téléphonique auprès d'un médecin senior expert pour cette maladie.

## Précautions médicamenteuses (interactions possibles, contre-indications, précautions d'emploi...)

- **Eviter les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires traditionnels à la phase aiguë dans le PTT, tant que les plaquettes sont < 50 g/l.**
- **Eviter les transfusions de plaquettes ; elles ne sont à réserver qu'en cas d'hémorragie menaçante.**

## Précautions anesthésiques

Risque de mort subite dans le PTT en l'absence de traitement immédiat (risque inhérent à la thrombopénie profonde et à la formation de microthrombi).

## Mesures préventives

Vaccination contre le méningocoque et traitement par pénicilline si utilisation de l'éculizumab.

## Mesures complémentaires en hospitalisation

Remise au patient des coordonnées de l'association de patients ADAMTS13, et d'une infirmière référente des MAT, présente dans certains centres, qui pourra accompagner le patient.

Les associations de patients sont utiles pour aider le patient et ses proches à ne pas s'isoler en proposant une écoute et un soutien moral. Elles permettent de créer des liens entre les patients qui peuvent échanger leurs expériences. Elles peuvent améliorer le parcours de santé du patient : informations sur la pathologie, accès au réseau de soins (centre de compétences, centre de référence, filière de santé maladies rares) et aux services sociaux notamment pour le retour au domicile.

Proposer au décours de l'hospitalisation : un soutien psychologique et une éducation thérapeutique du patient et de son proche aidant/aidant familial.

## Don d'organes et de tissus

Dans l'état actuel des connaissances, le don de certains organes et tissus est possible uniquement en dehors de la phase aiguë, en fonction du cadre nosologique et en fonction de l'évaluation de chaque cas (évaluation individuelle, clinique et paraclinique du donneur, des organes et des traitements suivis avec un spécialiste du CNR-MAT).

Pour une réponse adaptée, contactez le centre de référence ou les services régionaux de l'Agence de la biomédecine (SRA) 24h/24h (cf. [numéros](#)).

De manière générale et dans l'état actuel des connaissances :

### ► Risque de transmission de la maladie

Dans les MAT d'origine génétique, PTT héréditaire et SHU atypique, la protéine en cause, ADAMST13 ou protéine du complément, est synthétisée au niveau hépatique ;  
Il existe un risque majeur de transmission à court terme de la MAT au receveur.

Il existe également un risque de transmission de la maladie via le don d'organes ou de tissus lorsque la MAT résulte d'un processus auto-immun, médié par des autoanticorps ;  
La transmission de PTT acquis par transfert passif d'anticorps anti ADAMST13 a été décrite après transplantation rénale et chez les deux receveurs. Le donneur, âgé de 29 ans décédé après arrêt cardiaque de la catégorie 2 de Maastricht, n'était pas connu comme atteint de PTT acquis, mais le bilan d'entrée montrait une thrombopénie à 35 g/l.

### ► Risque particulier lié à la maladie ou au traitement

En phase aiguë, la défaillance multi viscérale contre-indique le prélèvement d'organe ;  
En dehors de la phase aiguë, certaines étiologies contre-indiquent le don d'organes : cancer ou infection par le virus de l'immunodéficience humaine.

### ► Don d'organes

En période de rémission, la décision dépend de l'étiologie. Des fiches spécifiques sont consultables. Cette décision repose sur l'estimation par l'équipe du risque encouru par le receveur par rapport au bénéfice attendu de la greffe :

- Cœur : en phase aiguë, l'atteinte cardiaque est un élément pronostique péjoratif. Mais la littérature est pauvre quant aux séquelles éventuelles, causées par les infarctus. Le prélèvement du cœur à but thérapeutique est possible, mais nécessite une évaluation soigneuse.
- Poumons : les poumons peuvent être proposés selon les critères habituels d'éligibilité.
- Foie : dans les PTT héréditaires et SHU atypiques, le prélèvement de foie à but thérapeutique est contre-indiqué. Il est également contre-indiqué dans les antécédents de HELLP Syndrome (hémolyse, élévation des enzymes hépatiques et thrombopénie). Pour les autres entités, le foie peut être proposé selon les critères habituels d'éligibilité.

- Pancréas : si le foie est éligible, le pancréas, sauf contre-indication spécifique, peut être proposé.
- Reins : dans les SHU, l'atteinte rénale est prédominante et évolue fréquemment vers le stade 5 de la maladie rénale chronique et la dialyse. Les reins ne sont pas éligibles au prélèvement thérapeutique. Dans les PTT, l'atteinte rénale est fréquente. L'évaluation rénale sera soigneuse.

#### ► Don de tissus

- Le prélèvement de tissus est contre-indiqué dans les PTT acquis et les formes auto-immunes de SHU atypique (arrêté du novembre 2014 fixant les modalités de sélection d'organes, de tissus et de cellules : sont contre-indiqués, dans le cadre d'un don de tissus, les antécédents de maladies auto-immunes chroniques systémiques qui pourraient nuire à la qualité des tissus).
- Pour les autres formes cliniques, les tissus peuvent être proposés selon les critères habituels d'éligibilité, mais l'impact des traitements devra être évalué.

## Numéros en cas d'urgence

### Centre national de référence des Microangiopathies thrombotiques CNR-MAT

Professeur Paul Coppo

DMU ORPHE  
Service d'Hématologie  
Groupe Hospitalier Est - Hôpital Saint-Antoine  
184, rue du Faubourg Saint-Antoine 75571 Paris cedex 12

Tél. : 01 49 28 26 21

Médecin d'astreinte la nuit et le week-end  
Tél. : 01 71 97 00 82

Autres centres de référence ou de compétence

[Orphanet](#)

[CNR-Mat](#)

Filière de santé maladies rares immuno-hématologiques

[Marih](#)



[Marih/CNR-Mat](#)

## Uniquement pour le don d'organes et de tissus

Services régionaux de l'ABM (SRA) : numéros des quatre territoires de régulation  
(24h/24h)

SRA Nord-Est	09 69 32 50 20
SRA Sud-Est / Océan Indien	09 69 32 50 30
SRA Grand-Ouest	09 69 32 50 80
SRA Île-de-France / Les Antilles / Guyane	09 69 32 50 90

## Ressources documentaires

Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. **ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura.**

*J Thromb Haemost.* 2020 Oct;18(10):2486-2495.

Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. **Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura.**

*J Thromb Haemost.* 2020 Oct;18(10):2503-2512.

Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. **ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura.**

*J Thromb Haemost.* 2020 Oct;18(10):2496-2502.

Joly BS, Coppo P, Veyradier A. **Thrombotic thrombocytopenic purpura.**

*Blood.* 2017 May 25;129(21):2836-2846.

Rafat C, Coppo P, Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Zuber J, Rondeau E. **[Hemolytic and uremic syndrome and related thrombotic microangiopathies: Treatment and prognosis].**

*Rev Med Interne.* 2017 Dec;38(12):833-839.

Joly BS et al. **Exploration d'ADAMST13 dans le purpura thrombotique thrombocytopenique.**

*Revue Francophone des laboratoires.* 2017 Jul-Aug ;2017(494) :33-40.

Puyade M et al. **Purpura thrombotique thrombocytopenique : ne pas méconnaître l'atteinte cardiaque.**

*Rev Med Int.* 2014 Apr ;35(4) :264-7.

Scully M et al. **Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic and thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies.**

*BJH.* 2012 ;158 :323-35.

Zafrani L et al. **Transfer of ADAMST13 antibody-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura via kidney transplantation.**

*Haematologica.* 2019 Jun;104(6):e277-e280.

## Ces recommandations ont été élaborées par :

### **Professeur Paul Coppo**

DMU Hématologie

Groupe Hospitalier Est - Hôpital Saint-Antoine

184, rue du Faubourg Saint-Antoine 75571 Paris cedex 12

[CNR-Mat](#)

## En collaboration avec :

### - La Société française de médecine d'urgence (SFMU)

- **Docteur Gilles Bagou** : anesthésiste-réanimateur urgentiste - SAMU-SMUR de Lyon  
- hôpital Edouard-Herriot - 69437 Lyon Cedex 03

- **Docteur Antony Chauvin** : commission des référentiels de la SFMU (CREF)  
chef de service adjoint - service d'Accueil des urgences/SMUR - CHU Lariboisière - université de Paris

- **Docteur N. Sybille Goddet-Bete** : médecin urgentiste - SAMU 21 - centre hospitalier universitaire Dijon Bourgogne - 14, rue Paul Gaffarel - 21000 Dijon

- **Docteur Christophe Leroy** : médecin urgentiste - service de gestion des crises sanitaires - département Qualité gestion des risques - assistance publique-hôpitaux de Paris

### - L'Agence de biomédecine (ABM)

**Professeur François Kerbaul, Docteur Francine Meckert** : direction opérationnelle du prélèvement et de la greffe de l'ABM

### - L'association de patients

#### **Association ADAMTS13**

1, allée des Martinets - 42450 Sury-Le-Comtal

[assocadamts13@hotmail.com](mailto:assocadamts13@hotmail.com)

Date de réalisation : 07/04/2021

*« Toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayant cause est illicite. Il en est de même pour la traduction, l'adaptation ou la transformation, l'arrangement ou la reproduction par un art ou un procédé quelconque », selon le code de la propriété intellectuelle, article L-122-4.*